

EFEKTIVITAS VIRGIN COCONUT OIL SEBAGAI HEPATOPROTEKTOR PADA TIKUS WISTAR SETELAH DI INDUKSI ISONIAZID DAN RIFAMPISIN

*The Effectiveness Of Virgin Coconut Oil As A Hepatoprotector In Wistar
Rats After Induction With Isoniazid And Rifampicin*

Eka Syafitri*¹, Aminah Dalimunthe*², Jansen Silalahi*³

¹ Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Universitas
Adiwangsa Jambi, Jambi, Indonesia

² Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Universitas
Sumatera Utara, Medan, Indonesia

³ Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy,
Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia

*Koresponding Penulis: Ekasyafitriesjn@gmail.com

Abstrak

Gangguan fungsi hati berkaitan erat dengan kerusakan hati. Hati rentan mengalami kerusakan karena terpapar bahan-bahan yang bersifat toksik. Rifampisin dan isoniazid merupakan obat anti tuberkulosis lini pertama namun juga merupakan senyawa hepatotoksik yang paling potensial. *Virgin Coconut Oil* (VCO) memiliki senyawa antioksidan yang berfungsi untuk menangkal radikal bebas. Antioksidan yang terkandung dalam *Virgin Coconut Oil* dapat berfungsi sebagai hepatoprotektif. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis efek hepatoprotektif dari *Virgin Coconut Oil* pada tikus yang diinduksi isoniazid dan rifampisin. Penelitian ini menggunakan 25 tikus *Rattus Norvegicus* yang dibagi menjadi 5 kelompok yaitu : kontrol normal hanya diberi aquadest, kontrol positif diberi Curcuma Force 3,6 mg/KgBB/hari setelah 1 jam dilanjutkan dengan pemberian isoniazid 100 mg/KgBB/hari dan rifampisin 100 mg/KgBB/hari, kontrol negatif diberi isoniazid 100 mg/KgBB/hari dan rifampisin 100 mg/KgBB/hari, kelompok perlakuan 1 diberi VCO 1 ml/KgBB/hari setelah 1 jam dilanjutkan dengan pemberian isoniazid 100 mg/KgBB/hari dan rifampisin 100 mg/KgBB/hari, dan perlakuan 2 diberi VCO 3 ml/KgBB/hari setelah 1 jam, dilanjutkan dengan pemberian isoniazid 100 mg/KgBB/hari dan rifampisin 100 mg/KgBB/hari. Perlakuan dilakukan setiap hari selama 14 hari, selanjutnya dilakukan pembedahan dan pengambilan darah. Sampel darah untuk pemeriksaan biomarker kerusakan hati (TB, ALT, AST). Data dianalisis memakai *one way-ANOVA* lalu memakai *Post Hoc Turkey HSD*. Hasil penelitian menunjukkan perubahan nilai ALT, AST dan total bilirubin pada hewan uji menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna secara statistik ($p < 0,05$) dibandingkan dengan kontrol negatif dan kontrol normal. Berdasarkan hasil penelitian disimpulkan bahwa VCO dapat bersifat sebagai hepatoprotektif. VCO dosis 1 ml/KgBB/ hari dan VCO dosis 3 ml/KgBB/hari dapat menurunkan nilai ALT, AST dan total bilirubin serta dapat mengurangi kerusakan hati.

Kata kunci: Virgin coconut oil, Hepatoprotektor, Rifampisin, Isoniazid.

Abstract

Liver dysfunction is closely related to liver damage. The liver is susceptible to damage due to exposure to toxic substances. Rifampicin and isoniazid are first-line anti-tuberculosis drugs but are also the most potent hepatotoxic compounds. Virgin coconut oil (VCO) contains antioxidant compounds that function to ward off free radicals. The antioxidants contained in virgin coconut oil can act as hepatoprotective agents. This study aimed to analyze the hepatoprotective effects of virgin coconut oil in rats induced by isoniazid and rifampicin. This study used 25 Rattus

Norvegicus rats which were divided into 5 groups, namely: normal control was only given distilled water, positive control was given Curcuma Force 3.6 mg/KgBB/day after 1 hour followed by administration of isoniazid 100 mg/KgBB/day and rifampicin 100 mg/KgBB/day, negative control was given isoniazid 100 mg/KgBB/day and rifampicin 100 mg/KgBB/day, treatment group 1 was given VCO 1 ml/KgBB/day after 1 hour followed by administration of isoniazid 100 mg/KgBB/day and rifampicin 100 mg/KgBB/day, and treatment group 2 was given VCO 3 ml/KgBB/day after 1 hour, followed by administration of isoniazid 100 mg/KgBB/day and rifampicin 100 mg/KgBB/day. Treatment was carried out daily for 14 days, followed by surgery and blood sampling. Blood samples were used for liver damage biomarker examination (TB, ALT, AST). Data were analyzed using one-way ANOVA and then using Post Hoc Turkey HSD. The results showed changes in ALT, AST and total bilirubin values in test animals showed a statistically significant difference ($p < 0.05$) compared to negative controls and normal controls. Based on the results of the study, it was concluded that VCO can act as a hepatoprotective agent. VCO doses of 1 ml/KgBW/day and VCO doses of 3 ml/KgBW/day can reduce ALT, AST and total bilirubin values and can reduce liver damage.

Keywords: *Virgin coconut oil, Hepatoprotector, Rifampicin, Isoniazid*

PENDAHULUAN

Kelapa (*Cocos nucifera* L.) merupakan salah satu tanaman yang memiliki nilai ekonomi tinggi bagi masyarakat Indonesia. Salah satu produk kelapa yang saat ini berkembang dan diminati adalah *virgin coconut oil* (VCO) (Lim *et al.*, 2014). VCO dapat membantu dalam mengobati berbagai penyakit tertentu seperti kanker, jantung koroner, diabetes, asam urat dan penyakit degeneratif lainnya. Di samping itu VCO juga dapat membantu memperlambat proses penuaan serta sebagai antibakteri dan antivirus (Alamsyah, 2005). Hasil penelitian sebelumnya, pemberian VCO dosis 1 ml/kgBB dan 5 ml/kgBB dapat mengurangi degenerasi hidropik dan degenerasi lemak akibat parasetamol serta mampu meregenerasi hepatosit secara cepat dan lebih banyak (Amelia, 2013).

Kemampuan VCO mengatasi berbagai macam penyakit diduga karena kandungan asam lemak, terutama asam laurat. Asam laurat dalam tubuh manusia dirubah menjadi suatu bentuk senyawa monogliserida yakni monolaurin. Monolaurin merupakan senyawa yang bersifat antivirus, antibakteri, dan antijamur. Dalam mekanismenya monolaurin dapat merusak membran lipid (lapisan pembungkus virus) diantaranya virus HIV, influenza, dan beberapa virus lainnya. Beberapa jenis bakteri seperti *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori* (bakteri penyebab sakit maag) dilaporkan dapat dimatikan oleh senyawa monolaurin asam lemak jenuh dengan rantai karbon C (Novariant, 2006). Selain itu, VCO memodulasi metabolisme lemak hepar dengan mensintesis dan mendegradasi lemak pada hepar (Arunima, 2012). Selain asam lemak, kandungan lain dalam VCO yang mempunyai aktivitas antioksidan adalah tokoferol dan β -karoten. Senyawa tokoferol dan β -karoten mampu merangkap radikal bebas dan dapat menurunkan kolesterol dalam darah. Selain itu β -karoten juga dilaporkan sebagai stimulator enzim penghancur karsinogen/zat penyebab kanker (Muis, 2014).

Rifampisin dan isoniazid merupakan obat anti tuberkulosis lini pertama namun juga merupakan senyawa hepatotoksik yang paling potensial. Bahkan, kombinasi keduanya dapat meningkatkan efek toksik masing-masing obat (Adnan, 2018). Penggunaan kombinasi isoniazid dan rifampisin ini potensial meningkatkan resiko kejadian kerusakan hepar. Rifampisin merupakan salah satu obat anti-TB yang berkontribusi mendasari hepatotoksitas di seluruh dunia (Devarbhavi, 2010). Isoniazid menyebabkan kerusakan hepar berupa degenerasi vakuoler dan nekrosis fokal (Sulistyoningrum, 2010). Obat-obat ini bersifat hepatoseluler karena mengalami metabolisme di hati menjadi radikal bebas yang bersifat racun (Prihatni, 2005).

Radikal bebas dalam jumlah normal bermanfaat bagi kesehatan misalnya, memerangi peradangan, membunuh bakteri, dan mengendalikan tonus otot polos pembuluh darah serta organ-organ dalam tubuh. Sementara dalam jumlah berlebih dapat mengakibatkan stress oksidatif. Keadaan tersebut dapat menyebabkan kerusakan oksidatif mulai dari tingkat sel, jaringan, hingga ke organ tubuh yang mempercepat terjadinya proses munculnya penyakit. Oleh karena itu,

antioksidan dibutuhkan untuk dapat menunda atau menghambat reaksi oksidasi oleh radikal bebas (Rahardja *et al.*, 2006). Berdasarkan latar belakang di atas, maka diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai efek hepatoprotektif Virgin coconut oil pada tikus wistar setelah induksi isoniazid dan rifampisin

METODE PENELITIAN

Penelitian ini bersifat eksperimental yaitu untuk mengetahui pengaruh hepatoprotektif dari VCO pada tikus yang diinduksi isoniazid dan rifampisin. Subjek penelitian terdiri dari 25 ekor tikus wistar dengan kriteria inklusi yaitu tikus putih jantan, dengan rata-rata berat badan 180-250 gram, dan secara fisik terlihat sehat, aktif, dan tidak ada bagian tubuh yang luka.

Alat yang digunakan meliputi spuit 5 cc (Onemed), gunting bedah (Onemed), sarung tangan (Onehealth), kandang tikus, timbangan elektronik, seperangkat alat mikroskop (Yazumi), fhotometri (Abx pentra 400), tabung effendorf (Onemed), tabung reaksi (Pyrex) dan beakerglass (Pyrex).

Bahan yang digunakan ialah *Virgin coconut oil* (Ayu VCO[®]), rifampisin (kimia farma), isoniazid (kimia farma), curcuma FCT (Soho), reagen vanadate oxidating (VOX), Aquadest, Xylol (Merck), dan etanol (Smart lab).

Prosedur kerja

Subyek penelitian tikus wistar jantan dibagi atas lima kelompok yaitu: kelompok normal, kelompok positif, kelompok negatif, perlakuan 1, dan perlakuan 2 masing-masing 5 ekor tikus.

Penelitian berlangsung selama 14 hari. Kelompok normal diberi diet standar. Kelompok positif diberi curcuma FCT 3,6 mg/KgBB/hari setelah 1 jam dilanjutkan dengan pemberian isoniazid 100 mg/KgBB/hari dan rifampisin 100 mg/KgBB/hari. Kelompok negatif diberikan isoniazid dengan dosis 100 mg/Kgbb/hari dan rifampisin 100 mg/KgBB/hari. Kelompok perlakuan 1 diberikan VCO dosis 1 ml/kgBB/hari setelah 1 jam kemudian dilanjutkan dengan pemberian isoniazid 100 mg/KgBB/hari dan rifampisin 100 mg/KgBB/hari. Kelompok perlakuan 2 diberikan VCO dosis 3 ml/kgBB/hari setelah 1 jam kemudian dilanjutkan dengan pemberian isoniazid 100 mg/KgBB/hari dan rifampisin 100 mg/KgBB/hari.

Pengambilan serum darah

Pengambilan darah dilakukan melalui vena ekor dengan ekor tikus dijulurkan. Pada ekor dipotong 0,2-2 cm dari pangkal ekor dengan menggunakan silet atau gunting yang steril. Kemudian darah di tampung dalam tabung eppendorf, selanjutnya dilakukan sentrifugasi untuk mengendapkan serum (Nurhalisa, 2021).

Pengukuran kadar Bilirubin

Metode pengukuran bilirubin total yang digunakan berdasarkan metoda fotometer menggunakan reagen Vanadate Oxidating (VOX). Pengukuran dilakukan dengan menggunakan alat fotometer (Mindray BA-88A) pada panjang gelombang 450 nm pada suhu 37°C. Sebelumnya dilakukan pengukuran blanko dengan cara : larutan reagen 1 sebanyak 2800 µL dimasukkan kedalam tabung, kemudian ditambahkan aquadest sebanyak 100 µL, kemudian diinkubasi selama 3 menit dan selanjutnya tambahkan serum darah sebanyak 700 µL dan diaduk homogen, selanjutnya absorbansi di ukur selama 5 menit. Kemudian dilakukan pengukuran sampel dengan cara : larutan reagen 1 sebanyak 2800 µL dimasukkan kedalam tabung, kemudian ditambahkan serum darah sebanyak 700 µL aduk homogen dan absorbansi di ukur selama 5 menit (Novrita, 2022).

Penentuan Kadar Aminotransferase

Penentuan nilai aminotransferase menggunakan metode fotometri, sebanyak 250 µL mono reagen Aminotransferase ditambahkan dengan 25 µL serum sampel, diaduk hingga homogen dan didiamkan selama 50 detik, kemudian larutan diukur menggunakan alat fotometer Potable Microlab 300 LX (Nursafia, 2021).

Pemeriksaan Histopatologi Hati Tikus

Dilakukan pembedahan dengan cara tikus dibius dengan klorofom kemudian dilakukan pembedahan dibagian perut secara horizontal dan vertikal untuk diambil organ heparnya. Organ hepar diletakkan pada tabung organ dan difiksasi dengan formalin 10% selama 24 jam, dilakukan dehidrasi dengan merendam pada alkohol bertingkat yaitu pada konsentrasi 50%, 70%, dan 2 kali alkohol absolut masing-masing 30 menit, kemudian dilakukan clearing dengan menggunakan alkohol dan xilol dengan perbandingan alkohol : xilol (3:1, 1:1, 1:3) dan dua kali xilol masing-masing selama 60 menit, setelah itu dilakukan proses infiltrasi dengan xilol dan paraffin dengan perbandingan xilol : paraffin 3:1, 1:1, 1:3 dan 1 kali paraffin murni selama 1 jam pada suhu 460-520°C, kemudian dilakukan blocking dengan paraffin keras pada suhu 460-520°C selama 1 jam, selanjutnya dipotong dengan mikrotom yang berukuran 3-5 milimikron dan potongan direkatkan pada kaca objek. Dilakukan deparafinisasi yaitu dengan perendaman dengan xilol 2 kali alkohol absolute, 70%, 50% dan 30% masing selama 3 menit, selanjutnya dilakukan pewarnaan dengan melakukan perendaman dengan safranin selama 3 menit selanjutnya dehidrasi alkohol bertingkat 50%, 70%, dan 2 kali alkohol absolute, kemudian pemberian xilol selama 5 menit dan Mounting menggunakan perekat entelen selanjutnya dipanaskan pada suhu 460-520°C didalam inkubator selama 24 jam dan amati dengan mikroskop (Rohmatin, 2015).

Analisa Data Penelitian

Analisa data histologis hepar tiap kelompok dianalisis secara statistik dengan uji One Way Analysis of Variance (ANOVA) dilanjutkan dengan ujiTukey untuk mengetahui perbedaan pengaruh antar perlakuan yang dapat dilihat dari nilai P-Value atau nilai signifikan (nilai probabilitas). Penelitian ini menggunakan hewan coba dengan prinsip 5 kebebasan yaitu kebebasan dari lapar dan haus, kebebasan dari ketidaknyamanan, kebebasan dari nyeri, cedera atau penyakit, kebebasan untuk berperilaku secara normal, dan kebebasan dari ketakutan dan tekanan.

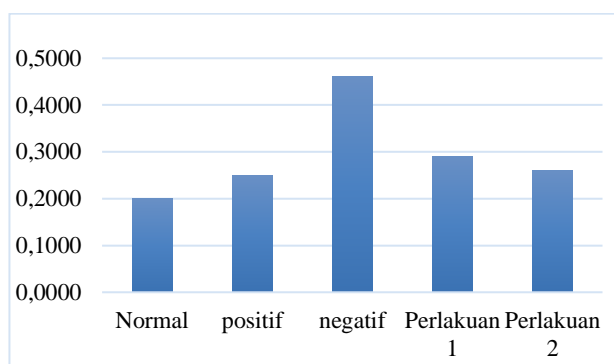
HASIL DAN PEMBAHASAN

Bilirubin Total

Bilirubin total merupakan biomarker yang dikaitkan dengan gangguan homeostatis bilirubin. Kadar bilirubin total yang semakin meningkat menunjukkan adanya gangguan fungsi hepar yang dapat menyebabkan kerusakan hepar (Grupta, 2014). Hasil dari analisis one way-ANOVA total bilirubin serum darah tikus diperoleh nilai signifikansi = 0,001 ($p < 0,05$) antara kelompok perlakuan, hasil tersebut menunjukkan bahwa ada perbedaan rata-rata kadar total bilirubin pada serum darah tikus antar kelompok perlakuan. Pengukuran rata-rata kadar total bilirubin pada serum darah tikus dapat dilihat pada Tabel 1 dan dilanjutkan dengan analisis statistika lanjutan *Turkey Post-Hoc* yang dapat dilihat pada Gambar 1.

Tabel 1. Pengaruh VCO terhadap total bilirubin

Kelompok	Rata-rata kadar TB ($\mu\text{mol/L}$) \pm SD
Kelompok normal	0,20 \pm 0,021
Kelompok positif	0,25 \pm 0,043
Kelompok negatif	0,46 \pm 0,120
Perlakuan 1	0,29 \pm 0,024
Perlakuan 2	0,26 \pm 0,031



Gambar. 1. Diagram pengukuran nilai total bilirubin

Berdasarkan Gambar 1. diagram hasil pengukuran nilai total bilirubin mengungkapkan bahwa dosis VCO 1 ml/KgBB/hari sudah dapat menurunkan rata-rata kadar total bilirubin namun dosis VCO yang paling baik dalam menurunkan rata-rata kadar total bilirubin adalah pada perlakuan dosis 3 ml/KgBB/hari. Peningkatan kadar total bilirubin serum darah tikus yang diberikan isoniazid dan rifampisin terutama disebabkan pelepasan bilirubin dari sitosol hati ke aliran darah akibat terjadinya perubahan permeabilitas membran sel hati karena adanya kerusakan pada hepatosit (Shanmugam, 2013).

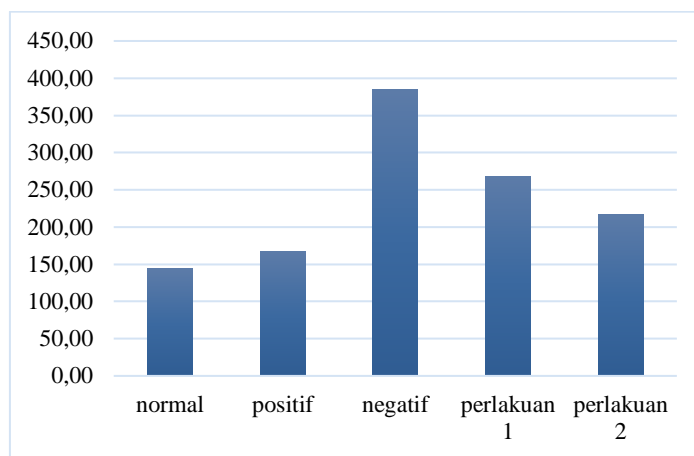
Alanine Aminotransferase (ALT)

Pengukuran kadar Alanine Aminotransferase (ALT) bertujuan untuk mengetahui pengaruh Virgin Coconut Oil dalam menurunkan kadar ALT dalam darah tikus putih. ALT merupakan enzim yang terdapat dalam konsentrasi tinggi dalam sel hati, tetapi juga terdapat dalam konsentrasi sedang dalam sel ginjal, sel jantung dan sel otot rangka. ALT merupakan enzim yang berada di dalam sitoplasma. Pengukuran kadar enzim ALT pada serum darah manusia telah terbukti sebagai indikator untuk mengevaluasi fungsi hati. Adanya kerusakan pada organ hati menyebabkan terjadinya peningkatan kadar enzim ALT pada serum darah (Yadav, 2022).

Hasil dari analisis one way-ANOVA diperoleh nilai signifikansi = 0,001 ($p < 0,05$) pada masing-masing kelompok perlakuan, yang berarti ada perbedaan rata-rata kadar enzim ALT pada pemberian VCO dengan variasi dosis mampu memberikan perbedaan yang bermakna terhadap kadar enzim ALT pada serum darah tikus. Hasil rata-rata kadar ALT pada masing-masing kelompok tikus dapat dilihat pada Tabel 2 dan dilanjutkan dengan analisis statistika lanjutan Turkey Post-Hoc yang dapat dilihat pada Gambar 2.

Tabel 2. Pengaruh VCO terhadap ALT

Kelompok	Rata-rata kadar ALT (U/L) \pm SD
Kelompok normal	144 \pm 32,703
Kelompok positif	167,80 \pm 33,275
Kelompok negatif	384,60 \pm 51,432
Perlakuan 1	267,80 \pm 24,974
Perlakuan 2	216,40 \pm 43,506



Gambar 2. Diagram pengukuran nilai ALT

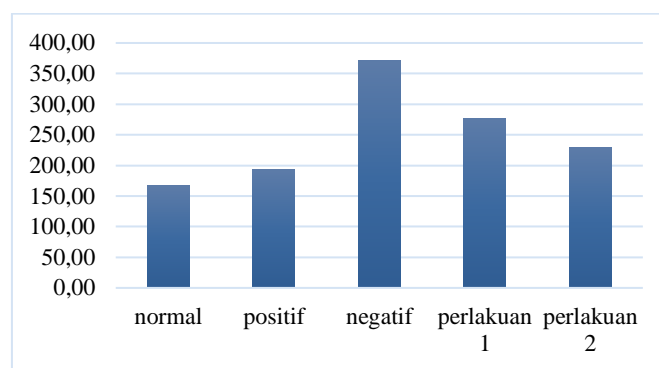
Berdasarkan Gambar 2 diagram hasil statistik juga mengungkapkan bahwa virgin coconut oil dosis 1 ml/KgBB/hari sudah dapat menurunkan kadar ALT, namun virgin coconut oil yang paling baik dalam menurunkan kadar ALT adalah pada dosis 3 ml/KgBB/hari.

Aspartate Transaminase (AST)

Pengukuran kadar Aspartate Transaminase (AST) bertujuan untuk mengetahui pengaruh Virgin Coconut Oil dalam menurunkan kadar AST dalam darah tikus putih. AST merupakan enzim yang berada di dalam mitokondria sel hepatosit. AST merupakan suatu enzim dalam tubuh yang segera terdeteksi dalam sirkulasi perifer apabila terjadi trauma atau nekrosis pada suatu jaringan. Kadar AST dapat digunakan untuk menilai seberapa luas kerusakan hati namun AST juga banyak ditemukan pada jaringan selain hati seperti jantung. Enzim AST akan dilepaskan ke dalam aliran darah ketika ada kerusakan hati atau kerusakan otot. Peningkatan kadar AST menandakan adanya gangguan medis seperti infark miokard, pankreatitis akut, anemia hemolitik akut, penyakit ginjal akut, luka bakar parah dan penyakit muskuloskeletal (Qodriyati, 2016).

Konsentrasi enzim AST akan menjadi lebih tinggi jika terjadi nekrosis jaringan yang lebih hebat (Putri, 2021). Data hasil uji AST terhadap tikus putih jantan yang diinduksi dengan isoniazid dosis 100 mg/KgBB/hari dan rifampisin 100 mg/kgBB/hari dianalisis menggunakan one way-ANOVA. Hasil dari analisis diperoleh nilai signifikansi = 0,001 ($p < 0,05$) antar kelompok perlakuan, dari nilai yang diperoleh tersebut menunjukkan adanya perbedaan rata-rata yang signifikan pada rata-rata nilai AST antara kelompok perlakuan. Hasil rata-rata kadar enzim AST pada masing-masing kelompok tikus dapat dilihat pada Tabel 3 dan dilanjutkan dengan analisis statistika lanjutan Turkey Post-Hoc yang dapat dilihat pada Gambar 3.

Kelompok	Rata-rata kadar AST (U/L) ± SD
Kelompok normal	166,80 ± 0,021
Kelompok positif	192,80 ± 33,192
Kelompok negatif	370,60 ± 76,657
Perlakuan 1	276 ± 28,531
Perlakuan 2	229 ± 48,255



Gambar 3. Diagram pengukuran nilai AST

Berdasarkan Gambar 3 diagram hasil statistik juga mengungkapkan bahwa dosis vco 1 ml/KgBB/hari sudah dapat menurunkan kadar AST jika dibandingkan dengan kadar AST pada kontrol negatif. Namun dosis vco yang paling baik dalam menurunkan kadar AST adalah pada dosis 3 ml/KgBB/hari. Penggunaan curcuma 3,6 mg/KgBB/hari terbukti dapat menurunkan rata-rata kadar AST yang hampir sama dengan dosis vco 3 ml/KgBB/hari.

Pada keadaan normal kadar AST maupun ALT didalam darah rendah karena terdapat dalam sel, tetapi jika terjadi kerusakan jaringan, maka sel akan pecah dan enzim-enzim akan terurai keluar dari hepatosit masuk ke dalam sistem peredaran darah, sehingga kadarnya dalam darah akan meningkat dibandingkan keadaan normal (Suryaningsih, 2017).

KESIMPULAN

VCO dapat bersifat sebagai hepatoprotektif. VCO dosis 3 ml/KgBB/ hari lebih dapat menurunkan nilai ALT, AST dan total bilirubin serta dapat mengurangi kerusakan hepar dibandingkan VCO dosis 1 ml/KgBB/hari

DAFTAR PUSTAKA

- Adnan, J., Djabir, Y, Y., Mufidah., Sartini (2018). Pengaruh Pemberian Ekstrak Air Rosella (*Hibiscus Sabdariffa* L) Terenkapsulasi Maltodextrin Terhadap Peroksidasi Lipid Hati dan Ginjal Tikus Wistar Jantan Yang Diinduksi isoniazid-rifampisin. Universitas Hasanudin. Makasar. 22(1). 31-34.
- Alamsyah A.N. (2005). *Virgin Coconut Oil* Minyak Penakluk Berbagai Macam Penyakit. Jakarta: Agromedia Pustaka.
- Amelia F.M., Sunny W, Marie M.K. (2013). Gambaran Histologik Hati Tikus Wistar Yang Diberi *Virgin Coconut Oil* Dengan Induksi Parasetamol. *Jurnal Biomedik*. 5(1): 60-67.
- Arunima, S., Rajamohan, T. (2012). *Virgin coconut oil* improves hepatic lipid metabolism in rats-compared with copra oil, olive oil and sunflower oil. *Indian Journal of Experimental Biology*. 50(11): 802–809.
- Grupta, R.C. (2014). *Biomarker in Toxicology*. Elsevier Inc.: San Diego. 241-162.
- Lim, F.P.K., Bongosia, L.F.G., Yao, N.B.N. & Santiago, L.A. (2014). Cytotoxic activity of the phenolic extract of *virgin coconut oil* on human hepatocarcinoma cells (HepG2). *International Food Research Journal*. 21(2), 729-733.
- Muis, A. (2014). Ekstrak Virgin Coconut Oil Sebagai Sumber Pangan Fungsional. *Jurnal Penelitian Teknologi Industri*. Manado. 6(1): 11-18.
- Novariant. R., (2006). *Virgin coconut oil: Pembuatan dan pemanfaatan*. Seri Agritekno. Penerbar Swadaya.

- Novrita, S., Hasti A. (2022). Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Pucuk Merah (*Syzygium Myrtuifolium* Walp) Terhadap Kadar Bilirubin Total Serum Mencit Putih (*Mus Musculus* L.) Jantan. *Jurnal Pusat Penelitian Farmasi Indonesia*. Jakarta.
- Nurhalisa, A, Z., Rahayuningsih, N., Suhendy, H., (2021). Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Singkong (*Manihot esculenta* Crantz) Terhadap SGPT, SGOT dan Indeks Organ Hati Tikus Putih Jantan Wistar. *Stikes BTH*. Tasikmalaya.28-35.
- Prihatni D, Ida P, Idaningroem S, Coriejati R. (2005). Efek hepatotoksik tuberkulosis terhadap kadar aspartate aminotransferase dan alanine aminotransferase serum penderita tuberkulosis paru. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*. Vol. 12(1):1-5.
- Putri, W. C. W., Yuliyawati, Rahman, H., (2021). Uji Aktivitas Hepatoprotektor Ekstrak Etanol Daun Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) pada Mencit Putih Jantan yang Diinduksi Parasetamol. Universitas Jambi. *Jurnal Farmasi Indonesia*.18(2). 2685-5062.
- Qodriyati, N.L.Y., E. Sulistyani., dan B. Yuwono. (2016). Kadar Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase pada Tikus Wistar Jantan yang Dipapar Stresor Rasa Sakit Electrical Foot Shock selama 28 hari. *E-Jurnal Pustaka Kesehatan*, 2(1):73-77
- Rahardja. S., Dwiyuni. M., (2006). Kajian Sifat Fisiko Kimia Ekstrak Minyak Kelapa Murni (Virgin Coconut Oil) Yang Dibuat Dengan Metode Pembekuan Krim Santan. *Jurnal Teknologi Industri Pertanian*. Vol. 18(2) 71-78, IPB. Bogor
- Rohmatin, R, A., Susetyarani, E, Hadi, S., (2015). Kerusakan Sel Hepar Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) yang di Induksi Karbon Tetraklorida (CCl₄) setelah Diberi Ekstrak Etanol Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* Merr.). FKIP- UMM. Malang. 942-947.
- Shanmugam, G., Ayyavu, M., Rao, D. M., Devarajan, T., & Subramaniam, G. (2013). Hepatoprotective effect of *Caralluma umbellata* against acetaminophen induced oxidative stress and liver damage in rat. *Journal of Pharmacy Research*, 6, 342–346.
- Sulistyoningrum, E, Pribadi, FW (2010). ‘Pengaruh pemberian suspensi meniran (*Phyllanthus niruri* L.) terhadap kerusakan hepar tikus putih yang diinduksi antituberkulosis rifampisin dan isoniazid’, *Mandala of Health*, vol. 4, no. 1.
- Suryaningsih, N.M., I.A.T, Dewi., N.K.A, Suksmawati., N.P.R.A, Putri., N.M, Febrianti., dan N.K, Warditiani. (2017). Pengaruh Kadar SGOT SGPT dan Morfologi Hepar Tikus Putih Betina Wistar pada Pemberian Isolat *Andrgrafolid*. *Jurnal Farmasi Udayana*. 6(1):34-38.
- Yadav, S., Jangra, R., Sharma, B. R., & Sharma, M. (2022). Current advancement in biosensing techniques for determination of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase- a mini review. *Process Biochemistry*, 114, 71 -76.